

## PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL Oficina Internacional SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

51) Clasificación Internacional de Patentes <sup>5</sup> : A61K 9/12	A1	43) Fecha de publicación	YO 95/00120 : 1995 (05.01.95)
22) Fecha de la presentación internacional: 21 de Junio de 1994  30) Datos relativos a la prioridad: P 9301413 23 de Junio de 1993 (23.00  71)(72) Solicitantes e inventores: CABRERA GARR [ES/ES]; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-1800 (ES). CABRERA GARCIA-OLMEDO, Juan [ES. Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES).  74) Representante común: CABRERA GARRIDO, J Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES).	5.93) I IDO, Ju 5 Grana /ES]; Ca	NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CGN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publicada  Con informe de búsqueda internacional.	I, MW, NO, NZ Patente europea IE, IT, LU, MC

- (54) Title: INJECTABLE MICROFOAM CONTAINING A SCLEROSING AGENT
- (54) Título: MICROESPUMA INYECTABLE CONTENIENDO UN AGENTE ESCLEROSANTE

#### (57) Abstract

Injectable microfoam for sclerotherapy. The sclerotherapy of varices is based on the injection of liquid substances capable of suppressing them. The present invention relates to the preparation of sclerosing substances in the form of a microfoam. The microfoam is prepared with sclerosing agents, and is then injected in the vein to be treated, so that the microfoam displaces the blood contained in the vein and provides for the contact of the sclerosing agent with the vascular endothelium, with a predetermined known concentration and during a controllable time.

#### (57) Resumen

Microespuma inyectable para esclerosis. La esclerosis de varices se basa en la inyección de sustancias líquidas de conocida capacidad para suprimirlas. La presente invención se refiere a la preparación de sustancias esclerosantes en forma de microespuma. Al elaborar la microespuma con esclerosantes, y su posterior inyección en la vena a tratar, esta microespuma desplaza la sangre que contiene la vena y garantiza el contacto del esclerosante con el endotelio del vaso, a concentración conocida y durante un tiempo controlable.

### UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	GB	Reino Unido	MR	Mauritania
ΑÜ	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Bélgica	GR	Grecia	NL.	Paises Bajos
BF	Burkina Paso	HU	Hungria	NO	Noruega
BG	Bulgaria	DE.	Irlanda	NZ	Nueva Zelandia
BJ	Benin ·	П	Italia	PL	Polonia
BR	Brasil	JP	Japón	PT	Portugal
BY	Belards	KE	Kenya	RO	Rumania
CA	Canadá	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CF	República Centrosfricana	KP	República Popular	SD	Sudia
CG	Congo		Democrática de Corea	SE	Suecia
CH	Suiza	KR	República de Corea	SI	Eslovenia
a	Côte d'Ivoire	KZ	Kazajstán	SK	Esiovaquia
CM	Camerún	u	Liechtenstein	SN	Schegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CS	Checoslovaguia	LU	Luxemburgo	TG	Togo
CZ	República Checa	LV	Letonia	TJ	Tayikistán
DE	Alemania	MC	Mónaco	îŤ	Trinidad y Tabago
DK	Dinamarca	MD	República de Moldova	ÜA	Ucrania
ES	España	MG	Madagascar	US	Estados Unidos de América
FI	Pinlandia	ML	Mall	UZ	Uzbekistán
FR	Prancia	MN	Mongolia	VN	Viet Nam
GA	Gabón			714	A TOTAL TANKE

<u>5</u>

10

15

20

25

30

35

Microespuma inyectable conteniendo un agente esclerosante.

#### Estado de la técnica.

La esclerosis de varices se basa en la inyecón en ellas de sustancias líquidas, que provocando una reacción inflamatoria localizada propicia la eliminación de estas venas anormales.

Al inyectar un liquido esclerosante, se produce una mezcla de este con la sangre contenida en la vena y se diluye en proporción no conocida. Los resultados son inseguros (por sobre o subdosificación) y limitados a cortos segmentos varicosos.

Confrome decrece el tamaño de las varices a inyectar, menor es esta dilución y más previsibels son los resultados que se obtienen, En nuestros días la esclerosis es una técnica de elección en casos de pequeñas y medianas varices; quedando el tratamiento de aquellas con diametro igual o superior a 7mm. para la cirugía.

Esclerosis y cirugía se complementan actualmente, pero la escleroterapia continua sin poder ser aplicada a grandes troncos varicosos.

En estas varices de gran tamaño, al inyectar una sustancia esclerosante, se desconoce: La concentración de esta en la vena; su homogenea distribución en la sangre y el tiempo que va a estar en contacto con las paredes interiores del vaso tratado.

En 1946 Orbach inyecta en varices de pequeño calibre, unos pocos centímetros cúbicos de aire y comprueba un desplazamiento de la sangre en el interior del vaso, que es ocupada por el aire inyectado. La solución esclerosante introducida a continuación es más eficaz que si hubiese sido inyectada en la sangre.

En gruesas varices, al inyectar aire, no se produce el fenómeno descrito del desplazamiento de la sangre por el aire inyectado, sino que este forma una burbuja en el interior de la vena que hace ineficaz el procedimiento en estos vasos.

Este mismo autor ideó, pocos años más tarde, la inyección de espuma obtenida por agitación de un envase conteniendo

<u>.5</u>

15

25

<u>30</u>

Tetradecyl Sulfato de Sodio, esclerosante detergente aniónico con alta capacidad espumante.

El procedimiento resulta poco útil por el gran tamaño de las burbujas formadas y peligroso por los efectos colaterales del Nitrogeno atmosferico, poco soluble en sangre.

Ambos metodos tuvieron escasa repercusión práctica siendo empleados sólo en pequeñas varices.

#### Descripción de la invención

10 Esta invención se refiere a la preparación de una microespuma esclerosante.

De acuerdo con la presente invención se ha descubierto que inyectando en posición horizontal una microespuma de suero fisiológico estéril inerte farmacológicaente; se comprueba que la microespuma provoca el desplazamiento de la sangre contenida en el vaso, incluso en las varices más desarrolladas, debido a que es poca la presión de la sangre contenida en ellas en horizontal.

La elevación del miembro inyectado disminuye aún más la presión venosa, facilitando el relleno exclusivo de la vena con microespuma; permaneciendo ésta en el vaso en tanto no se levante al paciente de la mesa de exploraciones.

Al sustituir la microespuma elaborada con el suero fisiológico, por microespuma elAborada con sustancia esclerosante, e inyectarla en la vena, esta desplaza la sangre que contiene la vena y garantiza el contacto del esclerosante con el endotelio del vaso, a concentración conocida y durante un tiempo controlable, logranadose una esclerosis de todo el segmento ocupado.

Las ventajas de este procedimiento permiten :

- 1º Conocer la concentración del esclerosante en el vaso, pues la microespuma desplaza la sangre y no se diluye como un líquido en ella.
- 35 2º Garantizar la homogénea distribución del producto de eclerosis en su interior.
  - 3º Controlar el tiempo que se va a mantener en contacto con las paredes internas de la vena.

WO 95/00120 PCT/ES94/00064

3

Factores, todos ellos, no conocidos con exactitud ni controlables utilizando esclerosantes líquidos.

La elaboración de la presente invención se lleva a efecto con la preparación de una microespuma con cualquier sustancia esclerosante, tales como: Polidocanol, Tetradecyl Sulfato de Sodio, Soluciones hipertónicas glucosadas o glucosalinas, Glycerina Cromada, Ethanolamina Oleato, Morrhuato Sódico, Soluciones Iodadas.

Una vez elaborada la microespuma esclerosante por cualquier procedimiento de los existentes, de los que se describen dos a continuación, se introduce en cualquier recipiente estéril que pueda servir para ser luego inyectado en los vasos a tratar, y que permita la estabilidad de la misma, de forma que pueda ser extraída por una jeringa, o cualquier otro instrumento que posibilite su inyección en los vasos a tratar. Ejemplo 1:

La elaboración de la microespuma esclerosante se realiza mediante la mezcla en un recipiente estéril, hermético, y conectado si se desea a una botella a presión de Oxígeno, mezcla de Oxígeno y Carbónico u otros gases fisiológicos; se efectúa un batido mecánico por medio de un micromotor que hace girar un escobillón sumergido en la solución esclerosante a espumar.

Batiendo entre 8.000 y 15.000 rpm., un tiempo comprendido entre 60 y 120 segundos se consigue la microespuma.

Esta se introduce en cualquier contenedor que pueda servir para su posterior almacenamiento y su ulterior inyección en los vasos a esclerosar.

En el caso de que la sustancia esclerosante no posea capacidad espumante se le añade Polisorbato 20, polisorbato 80, Poligelina o cualquier otra sustancia con capacidad espumante admitida como inerte para uso intravenoso.

Ejemplo 2:

<u>5</u>

<u>10</u>

<u>15</u>

20

25

<u>30</u>

<u>35</u>

Se introduce la sustancia esclerosante en un recipiente hermético, presurizado y estéril y por agitación de la solución se consigue la microespuma, con una salida del recipiente para su posterior uso.

<u>5</u>

<u>20</u>

<u>35</u>

#### Reivindicaciones:

- 1 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, preparadas o de preparación extemporanea, caracterizada porque la microespuma es elaborada con cualquier sustancia esclerosante.
- 2 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es Policadonol.
- 3 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la 10 reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es Tetradecyl Sulfato de Sodio.
  - 4 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es una solución hipertónica glucosada o glucosalina.
- 5 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Glycerina Cromada.
  - 6 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Ethanolamina Oleato.
  - Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Morrhuato Sódico.
- 8 Microespuma inyectable para usos terapeuticos 1, caracte-25 rizada porque la sustancia empleada es cualquier solución iodada.
  - 9 Microespuma invectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones anteriores, caracterizada por su aplicación en flebología.
- 30 10 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en el tratamiento de varices esofágicas.
  - 11 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en proctología.
  - 12 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones la 8, caracterizada por su aplicación en angiología.

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Lonal Application No
PCT/ES 94/00064

A. CLASS IPC 5	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/12						
According t	to International Patent Classification (IPC) or to both national classi	ification and IPC					
	SEARCHED						
Minimum d IPC 5	locumentation searched (classification system followed by classification $A61K$	tion symbols)					
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields a	earched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)							
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the r	elevant passages	Relevant to claim No.				
<b>A</b>	WO,A,92 05806 (SINTETICA S.A.) 10 1992 see claim 1	6 April	1-12				
A	EP,A,O 077 752 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 27 April 1983 see claim 1	3	1-12				
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex				
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  'E' earlier document but published on or after the international filing date  'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  'P' document published prior to the international filing date but		T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.  "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.  "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  "&" document member of the same patent family  Date of mailing of the international search report					
	9 September 1994	30.09.94					
	nailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Ventura Amat, A					

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. onal Application No PCT/ES 94/00064

Patent document cited in search report	Publication date		family ber(s)	Publication date
WO-A-9205806	16-04-92	AU-B- AU-A- CA-A- EP-A- JP-T- US-A-	635449 8495891 2068334 0504340 5502681 5310540	18-03-93 28-04-92 06-04-92 23-09-92 13-05-93 10-05-94
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- JP-B- JP-A- US-A-	3141641 558152 8916382 1199577 4043889 58079930 4466442	28-04-83 22-01-87 21-04-83 21-01-86 20-07-92 13-05-83 21-08-84

## INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Sol. ad internacional N°
PCT/ES 94/00064

			101/20 31/0001	
A. CLASII CIP 5	FICACION DE LA INVENCION A61K9/12			
Según la cla	esificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación n	acional y la CIP		
	RES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA			
	ción minima consultada (sistema de clasificación seguido de los sim A61K	bolos de clasificación )		
Otra docum la busqueda	entación consultada además de la documentación minima en la med	dida en que tales docum	nentos forman parte de los sectores comprendido:	
Base de date utilizados)	os electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre	e de la base de datos, y	cuando sea aplicable, terminos de busqueda	
C. DOCUM	IENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES			
Categoria*				
A	WO,A,92 05806 (SINTETICA S.A.) 16 1992	5 Abril	1-12	
<b>A</b> ·	ver reivindicación 1  EP,A,O 077 752 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 27 Abril 1983 ver reivindicación 1	3	1-12	
1	·			
	s continusción del Recusairo C se relacionan mentos adicionales	Yease el Anex	xo de la familia de patentes.	
*Categorias especiales de documentos citados:  'A' documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente  'E' documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o com posterioridad a la misma en publicación de otra cita para determinar la fecha de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)  'O' documento que se reflere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier orto tipo de medio  'P' documento publicado antes de la fecha de prioridad a la fecha de prioridad a la fecha de prioridad o moster orto tipo de medio  'P' documento publicado antes de la fecha de prioridad reivindicada  'A' documento que forma parte de la misma familia de patentes				
	que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional		ón del presente informe de búsqueda internaciona	
1:	9 Septiembre 1994	30.09.9	14	
Nombre y d internaciona	irección postal de la Administración encargada de la búsqueda  d European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tcl. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autori Ventura	<sub>izado</sub> a Amat, A	

1

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solic \_\_ Internacional N\*
PCT/ES 94/00064

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO-A-9205806	<u> </u>		635449 8495891 2068334 0504340 5502681 5310540	18-03-93 28-04-92 06-04-92 23-09-92 13-05-93 10-05-94
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- JP-B- JP-A- US-A-	3141641 558152 8916382 1199577 4043889 58079930 4466442	28-04-83 22-01-87 21-04-83 21-01-86 20-07-92 13-05-83 21-08-84